

·临床研究·

生酮饮食治疗婴儿痉挛34例临床分析

奚晓隽^{1,2}, 汤继宏¹, 冯隽¹, 张兵兵¹, 师晓燕¹, 刘燕³

作者单位

1. 江苏省苏州市苏州大学附属儿童医院神经内科

江苏 苏州 215025

2. 江苏省常州市第二人民医院儿科

江苏 常州 213000

3. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所

江苏 苏州 215163

基金项目

苏州市科技计划(民生科技)项目(No. SS201866);

江苏省卫生健康委科研课题面上项目(No. H2018010);

江苏省自然科学基金青年基金项目(No. BK20170387)

收稿日期

2018-12-20

通讯作者

汤继宏

tjhzsh@126.com

摘要 目的:评估生酮饮食疗法治疗婴儿痉挛(IS)的疗效及安全性。**方法:**收集接受生酮饮食治疗的IS患儿34例的临床资料,进行回顾性分析。分析其疗效,记录不良反应,并比较不同预后患儿的临床特征差异。**结果:**本组34例患儿中,“无效”9例(26.5%),纳入无效组;“有效”25例(73.5%)纳入有效组。2组患儿平均年龄和接受生酮治疗时的病程差异无统计学意义($P>0.05$);男婴接受生酮饮食疗效更好($P<0.05$)。不良反应发生率为14.7%,以消化道反应居多。**结论:**生酮饮食治疗安全、有效,在一定条件下,可作为癫痫的辅助治疗手段。

关键词 婴儿痉挛;癫痫;生酮饮食;治疗

中图分类号 R741;R741.05;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjsgncj.2019.12.022

奚晓隽, 汤继宏, 冯隽, 等. 生酮饮食治疗婴儿痉挛34例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 660-661.

生酮饮食是一种模拟禁食状态的脂肪高比例、碳水化合物低比例、蛋白质其他营养素足够的配方饮食。在生酮饮食治疗过程中,机体90%的能量供应来源于脂肪。生酮饮食疗法可用于治疗难治性癫痫^[1]。目前,婴儿痉挛(infantile spasms, IS)首选治疗方法是促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),对50%~70%的患儿有效,但停药后有1/3的患儿复发。且ACTH除具有一般肾上腺皮质激素的不良反外,还有睡眠周期紊乱、可逆性脑萎缩等严重不良反应。氨己烯酸的疗效与ACTH相当,但其可引起不可逆的视野缺损^[2]。目前,临床上已将生酮饮食用于治疗IS^[3],但相关研究不多。本研究对采用生酮饮食治疗的IS患儿34例的临床资料进行回顾性研究,分析其疗效、依从性及不良反应,探讨生酮饮食在IS治疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年4月至2018年5月苏州大学附属苏州儿童医院神经内科收治的确诊为IS的婴儿34例,男17例,女17例;年龄4个月~11个月,平均年龄(6.7±3.9)个月;应用生酮饮食时病程0~9个月,平均(5.8±3.7)个月;开始生酮饮食时未接受抗癫痫药物治疗25例(73.5%),口服1种抗癫痫药物儿童6例(17.7%),口服2种抗癫痫药物3例(8.8%)。入组标准:患儿均符合2013年国际抗癫痫联盟对IS的诊断标准^[4];既往未接受过生酮饮食疗法;治疗至少3个月,随访6个月以上。排除标准:患有脂肪代谢性疾病、免疫缺陷病及消化系统、心血管系统、呼吸系统、消化系统等严重疾病。

1.2 方法

1.2.1 生酮饮食配制 营养师按照约翰霍普金斯医院方案的改良方法配置生酮饮食^[5]。基本原则:

①热卡约为根据患儿年龄及体质量所推荐总热量的75%,活动量大的热卡适度增加;②所有患儿不经过严格禁食,直接开始生酮饮食(广州金酮公司提供健酮系列产品);③控制液体摄入量,少量多次饮水,每次不超过120 mL;④补充蛋白质、矿物质、多种维生素和膳食纤维。

1.2.2 治疗方法 患儿入院后完善血常规、血脂、肝功能、心电图、脑电图、泌尿系统彩超等相关检查。患儿入院后不经过禁食,直接启动生酮饮食。脂肪与非脂肪的比例从1.5:1.0开始,1~2个月据患儿具体情况增加到4.0:1.0,保证每日蛋白质及热卡需要量。每日热卡251.2~334.9 KJ/kg,蛋白1~2 g/kg。每日热卡分6次摄入。同时监测生命体征及血糖、血酮、尿酮及相关不良反应。

1.2.3 指标评价 随访6个月后,参照Engel分级进行疗效判断:I级:治疗后发作完全缓解;II级:治疗后发作次数减少≥90%;III级:治疗后发作次数减少≥50%;IV级:治疗后发作次数减少<50%。I~III级为“有效”,IV级为“无效”。比较治疗有效和无效患儿的性别、年龄、病程等,并记录不良反应。

1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数t检验;计数资料以率表示,组间比较采用Fisher确切概率法;进行单因素分析后选择 $P<0.1$ 的相关因素进行二分类Logistic回归分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组34例患儿中,Engel分级IV级即“无效”9例(26.5%),纳入无效组;“有效”25例(73.5%)纳入有效组,其中Engel分级III级6例(17.6%),II级9例(26.5%),I级10例(29.4%)。

有效组平均年龄为(6.2±4.8)月,无效组为

(7.3±3.6)月,2组差异无统计学意义($P=0.431$);有效组接受生酮治疗时的病程为(5.3±3.7)个月,无效组为(6.2±4.1)个月,2组差异无统计学意义($P=0.112$);有效组有男婴15例(60.0%),无效组有男童2例(22.2%)($P=0.08<0.1$)。将性别因素进行Logistic回归分析,结果显示男婴接受生酮饮食疗效更好($P=0.039$, $OR=4.941$, $95\%CI\ 1.086, 22.474$)。

在本研究中,5例患儿出现副反应,其中表现为呕吐2例,表现为纳差和酮症酸中毒3例,不良反应发生率为14.7%,以消化道反应居多。

3 讨论

已有研究报道生酮饮食疗法对于IS的疗效,认为生酮饮食疗法作为二或三线治疗方法对于小婴儿是完全可以耐受的^[6]。本研究结果也证实,生酮饮食治疗IS患儿的有效率达73.5%,完全控制率达29.4%,与既往报道结果相似^[1]。

有研究结果认为,开始生酮饮食治疗的年龄越小,疗效越好^[7]。可能与婴儿代谢酮体的能力是成人的6倍,而且液体喂养的癫痫患病婴儿有效率高于固体喂养的婴儿有关。本研究中有有效组的患儿年龄略小于无效组,但差异无统计学意义。但有一项104例患儿的单中心研究结果显示,IS发病年龄较大、应用抗癫痫药物较少的患儿,生酮饮食的疗效更好^[8]。本研究发现,性别可能为预测生酮饮食疗效的独立预测因素,提示可以考虑从基因角度进一步分析IS的发病原因及生酮饮食治疗的作用机理。这有待进一步扩大样本量,完善相关数据资料的收集,进行前瞻性的队列研究证实。在本次随访观察中,患儿不良反应的发生率仅14.7%,明显低于国外文献水平^[9]。

综上所述,本研究发生酮饮食对IS有确定疗效,不良反应发生率低,且为一过性,可以被婴儿耐受。因此,对于IS的患

儿,在正规联合应用多种抗癫痫药物疗效不佳的情况下,生酮饮食治疗亦不失为一种临床新途径,甚至可以尝试作为辅助治疗。2018年国际生酮饮食协作组就建议生酮饮食应该在儿童应用2种抗癫痫药物无效时应用,有的癫痫综合征可能需要更早的开展^[10]。由于本研究为回顾性单中心研究,样本量偏少,存在选择偏倚、回顾性偏倚,对于生酮饮食在IS中的治疗仍有待扩大样本量,开展多中心前瞻性随机对照研究进一步明确。

参考文献

- [1] 胡春辉,王华.生酮饮食治疗婴儿痉挛25例临床分析[J].中华实用儿科临床杂志,2015,7:532-534.
- [2] 吴革菲,胡家胜,吴舒华,等.生酮饮食治疗婴儿痉挛症的疗效和保留率[J].中华实用儿科临床杂志,2017,10:780-783.
- [3] 宋婷婷,黄绍平,杨琳,等.生酮饮食添加治疗婴儿痉挛的临床疗效观察[J].中国妇幼健康研究,2017,28:163-166.
- [4] Nelson GR. Management of infantile spasms[J]. Transl Pediatr, 2015, 4: 260-270.
- [5] Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmaco resistant childhood epilepsy[J]. Expert Rev Neurother, 2015, 15: 621-628.
- [6] Prezioso G, Carlone G, Zaccara G. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review[J]. Acta neurologica Scandinavica, 2018, 137: 4-11.
- [7] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants--Advantages of early use[J]. Epilepsy Res, 2015, 116: 53-58.
- [8] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants[J]. Epilepsia, 2010, 51: 1403-1407.
- [9] Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms[J]. Epilepsia, 2008, 49: 1504-1509.
- [10] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group[J]. Epilepsia Open, 2018, 3: 175-192.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第651页)

献报道^[12]结论相符,说明MMP-2、Bax均是胶质瘤术后患者预后的独立影响因素,MMP-2高表达、Bax低表达往往预示着不良预后,其可作为胶质瘤术后患者预后预测的有效指标,同时也可作为胶质瘤术后患者的潜在治疗靶点^[13]。

综上所述,老年胶质瘤术后患者有MMP-2表达升高、Bax表达降低的特征,MMP-2表达阳性、Bax表达阴性预示着不良预后。

参考文献

- [1] 杨文涛,于喜贞,李正友,等.胶质瘤综合治疗方法研究进展[J].新乡医学院学报,2016,33:70-72.
- [2] 魏广民,周文波,武伦,等. Bax、nm23蛋白在甲状腺微小乳头状癌的表达及意义[J].实用医学杂志,2017,33:3272-3275.
- [3] Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, et al. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) [J]. J Cancer Res Therapeutics, 2016, 12: 28-35.
- [4] 张明石,梁艳秋,李明军,等.人脑胶质瘤中CD147和MMP-2的表达及临床意义[J].现代生物医学进展,2016,16:5124-5126.
- [5] 陈亮,王璐,秦军,等.金属基质蛋白酶2与脑胶质瘤分级及预后相

- 关性的Meta分析[J].临床和实验医学杂志,2016,5:1895-1897.
- [6] 李永明,李海洋,赵亚军,等.膜联蛋白A2调控人脑胶质瘤细胞侵袭迁移的研究[J].中华实验外科杂志,2018,35:471-474.
- [7] 张萌,伍季. ING4基因在肿瘤细胞凋亡过程中的研究进展[J].川北医学院学报,2017,32:143-146.
- [8] 熊金升,曹耀晨,吕中华,等. OTUB1基因的siRNA转染对脑胶质瘤细胞凋亡及STAT3信号通路的影响研究[J].临床和实验医学杂志,2018,267:47-50.
- [9] Han X, Cong H. Enterovirus 71 induces apoptosis by directly modulating the conformational activation of pro-apoptotic protein Bax[J]. J General Virol, 2017, 98: 422-434.
- [10] 周洁,章卓,宋丽,等.白藜芦醇对Aβ1-42刺激HUVCEs后凋亡因子Bcl-2/Bax及线粒体跨膜电位的影响[J].基础医学与临床,2016,36:1108-1112.
- [11] 于泽奇,程世翔,涂悦,等. Ki-67、Bcl-2、Bax和Caspase-3在脑胶质瘤组织中的表达及临床意义[J].中国医药导报,2017,14:9-12.
- [12] 王力夫,张俊霞,龚智泉,等.胶质母细胞瘤中MMP-2中介体与肿瘤细胞侵袭力的相关性[J].临床与实验病理学杂志,2016,32:426-430.
- [13] 续岭,王金,谢明祥,等. Bax、Bmi-1及PCNA在胶质瘤中的表达及意义[J].重庆医学,2018,47:1095-1098.

(本文编辑:唐颖馨)